



بررسی سطح آنتی بادی فسفولیپاز A₂ رسپتور در بیماران مبتلا به گلومرولونفریت ممبرانوس در سال ۱۳۹۵-۹۶ (واحد توسعه و تحقیقات بالینی ولایت)

evaluation of pospholipase A₂ receptor autoantibody in Membranous Glomerulonephritis in Gazvin in ۱۳۹۵-۹۶



علوم پزشکی
قزوین



منابع



اطلاعات
تفضیلی



مجری و
همکاران



صفحه نخست
سامانه

چاپ
صفحه

مجریان: سپیده حاجیان

کلمات کلیدی: گلومرولونفریت ممبرانوس، فسفولیپاز A₂ رسپتور، پروتئینوری



اطلاعات کلی طرح

کد طرح	۱۴۰۰۲۱۷۰
عنوان فارسی طرح	بررسی سطح آنتی بادی فسفولیپاز A ₂ رسپتور در بیماران مبتلا به گلومرولونفریت ممبرانوس در سال ۱۳۹۵-۹۶ (واحد توسعه و تحقیقات بالینی ولایت)
عنوان لاتین طرح	evaluation of pospholipase A ₂ receptor autoantibody in Membranous Glomerulonephritis in Gazvin in ۱۳۹۵-۹۶
کلمات کلیدی	گلومرولونفریت ممبرانوس، فسفولیپاز A ₂ رسپتور، پروتئینوری
نوع طرح	
نوع مطالعه	
مدت اجراء - روز	۳۶۵
ضرورت انجام تحقیق	اندازه گیری سطح آنتی بادی فسفولیپاز A ₂ رسپتور در تشخیص گلومرولونفریت ممبرانوس به عنوان یک روش غیرتهاجمی کاربردی و ارزشمند است.
هدف کلی	بررسی سطح آنتی بادی فسفولیپاز A ₂ رسپتور در بیماران مبتلا به گلومرولونفریت ممبرانوس
خلاصه روش کار	در این مطالعه همه بیماران مبتلا به گلومرولونفریت ممبرانوس که بر اساس پاتولوژی بیوپسی کلیه این تشخیص جهت ایشان مطرح شده است جهت بررسی سطح آنتی بادی فسفولیپاز A ₂ رسپتور در تشخیص گلومرولونفریت ممبرانوس امورد ارزیابی قرار می گیرند معیار ورود به مطالعه شامل تمامی بیماران مبتلا به پروتئینوری در حد سندرم نفروتیک میباشد که طی انجام بیوپسی از کلیه تشخیص گلومرولونفریت ممبرانوس جهت ایشان گذاشته شده است .

اطلاعات مجری و همکاران



نام و نام خانوادگی	سمت در طرح	نوع همکاری	درجه تحصیلی	پست الکترونیک
سپیده حاجیان	مجری	اجراء طرح	فوق تخصص	DR.sepide_hajian@yahoo.com
آرش کردی	همکار			
محمود علیپور حیدری	همکار		کارشناسی ارشد	
نازنین سمندری	همکار اصلی		دانشجو	n_samandari@yahoo.com
بهرام حسین بیگی	همکار اجرایی			



اطلاعات تفصیلی

عنوان	متن
چکیده طرح	
پیشینه طرح	
فهرست کلی فصول	
هدف از اجرا	۱- بررسی سطح آنتی بادی فسفولیپاز A ₂ رسپتور در بیماران مبتلا به گلومرولونفریت ممبرانوس ۲- بررسی ارتباط سطح فسفولیپاز A ₂ رسپتور با میزان پروتئینوری در بیماران مبتلا به گلومرولونفریت ممبرانوس
فرضیات یا سوالات پژوهشی	۱- بررسی سطح اتوانتی بادی فسفولیپاز A ₂ رسپتور در افتراق بیماران مبتلا به نوع ایدیوپاتیک گلومرولونفریت ممبرانوس از نوع ثانویه موثر است. ۲- سطح اتوانتی بادی فسفولیپاز A ₂ رسپتور در بیماران مبتلا به گلومرولونفریت ممبرانوس با میزان پروتئینوری ارتباط دارد.
چه موسساتی می توانند از نتایج طرح استفاده نمایند؟	کلینک آزمایشگاه های بالینی و بیمارستان ها
در صورت ساخت دستگاه نظر صنعت و داوران	
کلید واژه های فارسی	گلومرولونفریت ممبرانوس، فسفولیپاز A ₂ رسپتور، گلومرولونفریت اولیه
روش پژوهش و تکنیک های اجرایی	در این مطالعه کلینک بیماران مبتلا به گلومرولونفریت که بر اساس روش های تشخیصی از مایشگاهی تشخیص گلومرولونفریت جهت ایشان مطرح شده تحت بیوپسی کلیه قرار گرفته و توسط یک پاتولوژیست مشخص و ثابت بررسی پاتولوژی میشوند. سپس از بیماران نمونه خون جهت بررسی فسفولیپاز A ₂ گرفته میشود و در بیمارانی که تشخیص گلومرولونفریت ممبرانوس اولیه گذاشته شده سطح فسفولیپاز با بیمارانی که بر اساس بیوپسی تشخیص سایر گلومرولونفریت ها را دارند مقایسه میشود. جهت بررسی سطح آنتی بادی فسفولیپاز A ₂ رسپتور از روش الیزا استفاده میشود. معیار ورود به مطالعه شامل تمامی بیماران مبتلا به پروتئینوری در حد سندرم نفروتیک میباشد که طی انجام بیوپسی از کلیه تشخیص گلومرولونفریت ممبرانوس جهت ایشان گذاشته شده است و معیار های گلومرولونفریت ممبرانوس ثانویه را در بیوپسی نداشته اند معیار خروج از مطالعه شامل تمامی بیمارانی که طی ارزیابی های آزمایشگاهی و یا سایر پروسیجر های تشخیصی نظیر کلونوسکوپی، ماموگرافی، سونوگرافی و ... تشخیص گلومرولونفریت ممبرانوس ثانویه جهت ایشان مطرح بوده است، میباشد. هم چنین بیمارانی که تحت درمان سیتوتوکسیک قرار داشته باشند و بیماری فعال نداشته باشند.
دلایل ضرورت و توجیه انجام کار	اندازه گیری سطح آنتی بادی فسفولیپاز A ₂ رسپتور در افتراق گلومرولونفریت

ممبرانوس اولیه از اولیه به عنوان یک روش غیرتهاجمی کاربردی و ارزشمند است.

کلید واژه های فارسی بازننگری شده	
فهرست منابع و مراجع علمی داخلی	
فهرست منابع و مراجع علمی خارجی	<p>Horvatic I, Galesic K. [Membranous (۱) glomerulonephritis—recent advances in pathogenesis and treatment]. Lijec Vjesn. ۲۰۱۲; ۱۳۴: ۳۳۸–۳۳۹. (۲) Cybulsky AV. Membranous nephropathy. Contrib Nephrol. ۲۰۱۱; ۱۶۹: ۱۰۷–۱۲۵. (۳) Ronco P, Debiec H. Antigen identification in membranous nephropathy moves toward targeted monitoring and new therapy. J Am Soc Nephrol. ۲۰۱۰; ۲۱: ۵۶۴–۵۶۹. (۴) Yu Du, Junhao Li, Fan He. the diagnosis accuracy of plar in the diagnosis of idiopathic membranous nephropathy. PLOS ONE. ۲۰۱۴; volume ۹: e۱۰۴۹۳. (۵) Francisco Roberto, Lello Santos. [membranous glomerulonephritis :new insights in pathophysiology and therapeutic approach]. J Bras Nefrol. ۲۰۱۴; ۳۶(۱): ۵۹–۶۲</p>
خلاصه نتیجه اجرای طرح	
سابقه علمی طرح و پژوهش های انجام شده با ذکر مأخذ به ویژه در ایران	
خلاصه طرح طبق اهداف پیش بینی شده	
What Requirements Are Met	
ملاحظات گروه	
ملاحظات ناظر	
Home Address	
Work Place	
جامعه مورد مطالعه و روش نمونه گیری	<p>تمامی بیماران مبتلا به گلودرولونفریت ممبرانوس مراجعه کننده به کلینیک خصوصی و درمانگاه ولایت قزوین در سال ۱۳۹۵–۱۳۹۶ که طی بویسی کلیه توسط یک پاتولوژیست تشخیص گلودرولونفریت ممبرانوس برای شان گذاشته شده و بیماری فعال دارند و تحت درمان قرار نگرفته اند.</p>
بیان مسأله و بررسی متون	<p>گلودرولونفریت ممبرانوس یک بیماری التهابی مزمن و خود ایمنی کلیوی است که با کاهش پیشرونده عملکرد کلیه ها همراه می باشد. این بیماری در بالغین می تواند به سندروم نفروتیک منجر شود که با پروتئینوری شدید، هیپوآلبومینمی، هیپولپیدمی، آدم و لیپیدوریا مشخص می شود. همین طور که پروتئینوری افزایش می یابد، خطر دراز مدت ابتلا به نارسایی کلیوی و مرگ و میر ناشی از حوادث قلبی عروقی و ترومبوا مبولی افزایش می یابند. این گلودرولونفریت به دو دسته ی کلی تقسیم می شود: اولیه و ثانویه: تشخیص گلودرولونفریت اولیه سخت است، چراکه این بیماری بایستی از دیگر نفروپاتی ها به ویژه گلودرولونفریت ثانویه افتراق داده شود. گلودرولونفریت ثانویه اغلب ناشی از علل زمینه ای دیگر مثل بدخیمی، عفونت، داروها و دیگر بیماری های خود ایمنی نظیر لوپوس و دیابت نوع یک می باشد. حدود ۳۰ – ۲۰ درصد از گلودرولونفریت ها ثانویه هستند و ما بقی یعنی حدود ۸۰ – ۷۰ درصد در نوع اولیه قرار می گیرند (۱). موارد</p>

مبتلا به گلومرولونفریت اولیه توسط آنتی بادی های آنتی فسفولیپاز A₂ رسپتور قابل شناسایی می شوند افتراق گلومرولونفریت اولیه و ثانویه به جهت تفاوت در نوع رژیم درمانی بسیار حائز اهمیت است. در نوع اولیه درمان به وسیله ی داروهای سرکوبگر ایمنی است، درحالیکه درمان در نوع ثانویه متوجه درمان بیماری زمینه ای می باشد. امروزه گلومرولونفریت ممبرانوس از طریق بیویسی کلیه و قعاقب آن آزمایشات هیستولوژیک تشخیص داده می شود. به منظور تشخیص قطعی گلومرولونفریت اولیه می بایست علل ثانویه گلومرولونفریت رد شوند مثل بررسی از نظر تومورها که در این صورت هم وقت زیادی گرفته می شود، هم روش تهاجمی است، هم متقبل هزینه اضافی می شویم و از طرفی در بعضی از بیماران قبل از اینکه علت ثانویه قابل شناسایی شود، گلومرولونفریت ظاهر می گردد که در این صورت مراحل تشخیصی اضافه و بالطبع تصمیم درمانی دیگری می بایست اتخاذ شود. هم چنین گلومرولونفریت اولیه می بایست از دیگر بیماری های خود ایمنی که درگیری کلیوی می دهند مثل لوپوس، گودپاسچر، واسکولیت ناشی از آنتی بادی های ضد سیتوپلاسم نوتروفیل ها، تمایز داده شود. تست های سرولوژیک مطمئن برای تشخیص گلومرولونفریت اولیه به علت عدم شناخت آنتی ژن های هدف تا چندی پیش در دسترس نبود. اتوانتی بادی های علیه رسپتور فسفولیپاز A₂، مارکر تشخیصی بسیار اختصاصی جدیدی برای نفروپاتی غشایی اولیه می باشد. شناسایی Anti PLA₂r با استفاده از آزمایشات سرولوژیک ساده و ارزان می تواند گلومرولونفریت اولیه را از نوع ثانویه در بیمارانی که از سندروم نفروتیک رنج می برند، نشان دهد. آنالیز Anti PLA₂r هم چنین برای تعیین فعالیت بیماری، ارزیابی میزان درمان مورد نیاز و پی گیری پاسخ به درمان، ارزش دارد. آنتی بادی های ضد PLA₂r با استفاده از روش الایزا و ایمونوفلورسنت غیرمستقیم قابل اندازه گیری هستند (۲). آنتی بادی های ضد PLA₂r اولین بار در بیماران گلومرولونفریت اولیه در سال ۲۰۰۹ کشف و شرح داده شد. گیرنده PLA₂r یک گلیکو پروتئین غشایی است که در گلوبول های انسانی در سطح پودوسیت ها بیان شده و متعاقب اتصال فسفولیپاز در پروسه های تنظیمی در سلول نقش دارد. گیرنده PLA₂r نوع M به عنوان Ag اصلی مورد هدف آنتی بادی ها مشخص شده است. در بیماران با گلومرولونفریت اولیه کمپلکس های Ab-Ag در غشای پایه گلوبولی رسوب می کنند و با تولید زیاد کلاژن نوع IV و لامینین موجب فعال شدن موضعی کمپلمان می شوند. این امر از طریق تخریب اسکلت سلولی و افزایش سطح غشای پایه و باعث آسیب پودوسیت ها می گردد و در نتیجه موجب پروتئینوری و دیگر علائم می شوند. آنتی بادی های anti PLA₂r مارکر بسیار حساسی برای فعالیت بیماری می باشند و در واقع فعالیت ایمونولوژیک بیماری را منعکس می کنند، که خود مسئول تظاهر کلینیکی به شکل پروتئینوری می باشد. تیترا بالای آنتی بادی نشان دهنده شدت بیماری و تیترا پایین آن با کاهش خطر نارسایی کلیه و افزایش شانس بهبودی خود به خودی همراه است. لذا تیترا anti PLA₂r Antibody به عنوان یک شاخص پیش گوئی کننده به کار برده می شود. اتوانتی بادی های کلاس IgG علیه PLA₂r در سرم ۸۰ - ۷۰ درصد بیماران با گلومرولونفریت اولیه وجود دارند. در حالی که در افراد سالم یا بیماران مبتلا به گلومرولونفریت ثانویه یا سایر بیماران کلیوی مثل نفریت لوپوسی یافت نمی شوند. ارزش پیش گوئی بالا این اتوانتی بادی را به عنوان مارکر تشخیصی ایده آل مطرح کرده است. درمان با داروهای سرکوبگر ایمنی منجر به کاهش تیترا Anti PLA₂r Ab می گردد در حالی که در حالت عود بیماری تیترا آنتی بادی دوباره افزایش می یابد. جالب اینکه تغییر در تیترا آنتی بادی مقدم بر تغییرات پروتئینوری است یعنی افزایش تیترا آنتی بادی قبل از تظاهرات پروتئینوری دیده می شود. بنابراین اندازه گیری Anti PLA₂r Antibody برای درمان زود هنگام و نیز پیگیری طولانی مدت پاسخ به ایمونوتراپی مفید است (۳). با توجه به اهمیت این

مسئله و اینکه تاکنون مطالعه ای در این زمینه در ایران انجام نشده ، این مطالعه با هدف بررسی سطح فسفولیپاز A₂ رسپتور در بیماران مبتلا به گلومرولونفریت ممبرانوس در قزوین انجام می شود . در سال ۲۰۱۴ مطالعه ای توسط CNKI , Embase , Pubmed انجام شد که نتیجه ی آن ارائه ۹ مقاله بود که شامل ۱۵ مطالعه بر روی ۲۰۱۲ مریض بود . میزان حساسیت مطالعات به طور کلی ۷۸ درصد بود ، با ویژگی ۹۹ درصد و ارزش اخباری مثبت ۱/۹۶ درصد و ارزش اخباری منفی ۲۲/۰ درصد و odds Ratio ۴۳۷ گزارش گردید . که به طور کلی حساسیت و ویژگی در این مطالعات بالا و اختصاصی بود . (۴) در سال ۲۰۰۹ پراسپکتیو در هامبورگ توسط Hoxaetal انجام شد که شامل ۸۸ مریض با تشخیص هیستولوژیکال ممبرانوس گلومرولونفریت بود . در این مطالعه در ۶۹ درصد از مریض ها سطح گلومرولی و سطح سرمی Anti PLA_{2r} مثبت بودند . در این مطالعه دیده شد که سطح PLA_{2r} در ۶۱ مریض از ۸۸ مورد مثبت شده که در واقع ۶۱ مورد نوع اولیه بوده اند (۵) . در سال ۲۰۰۹ مطالعه ای توسط Debiec etal انجام شد که در آن رسوبات ایمنی PLA_{2r} در بافت کلیه ۴۲ مریض MN : بدون شواهد نوع ثانویه دیده شد . حساسیت سرمی anti PLA_{2r} در این مطالعه ۵۷ درصد و میزان حساسیت آن در گلومرول ۷۴ درصد بود . در ۱۰ مریض که در anti PLA_{2r} سرمی نشان منفی بود ، رسوبات کلیوی anti PLA_{2r} دیده شد . این تحقیقات نشان داد که وجود رسوبات گلومرولی و سطح سرمی anti PLA_{2r} می تواند Stage های مختلف بیماری گلومرولونفریت ممبرانوس را نشان می دهد (۵).



منابع

- Horvatic I, Galesic K. [Membranous glomerulonephritis—recent (1) advances in pathogenesis and treatment]. Lijec Vjesn.2012; 134: 328–339. (2)Cybulsky ,AV. Membranous nephropathy. Contrib Nephrol.2011; 169: 107–125. (3)Ronco P, Debiec H. Antigen identification in membranous nephropathy moves toward targeted monitoring and new therapy. J Am Soc Nephrol .2010;21: 564–569. (4)Yu Du,Junhao Li,Fan He.the diagnosis accuracy of pla2r in the diagnosis of idiopathic membranous nephropathy.PLOS ONE.2014;volume 9:e10493. (5)Francisco Roberto,Lello Santos.[membranous glumerulonephritis :new insights in pathophysiology and therapeutic approach.J Bras Nefrol. .2014;36(1):59-62